

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

14.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 3月15日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-073120

[ST.10/C]:

[JP2002-073120]

REC'D 09 MAY 2003

WIPO

PCT

出 願 人

Applicant(s):

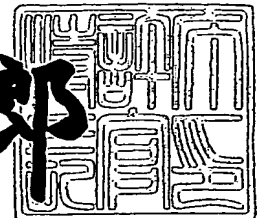
萬有製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 4月22日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



Best Available Copy

出証番号 出証特2003-3028941

【書類名】 特許願

【整理番号】 0205

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07D233/04

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つく
ば研究所内

【氏名】 佐藤 長明

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つく
ば研究所内

【氏名】 長瀬 剛

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つく
ば研究所内

【氏名】 永井 啓太

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つく
ば研究所内

【氏名】 安東 誠

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社 つく
ば研究所内

【氏名】 金谷 章生

【特許出願人】

【識別番号】 000005072

【氏名又は名称】 萬有製薬株式会社

【代表者】 長坂 健二郎

【電話番号】 03(5641)6570

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 013077

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

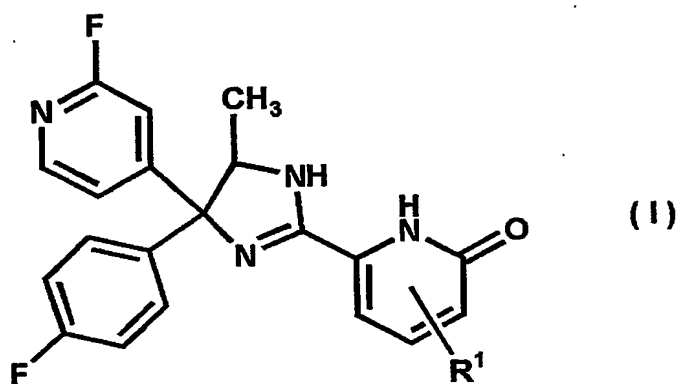
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規ピリドン誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I)

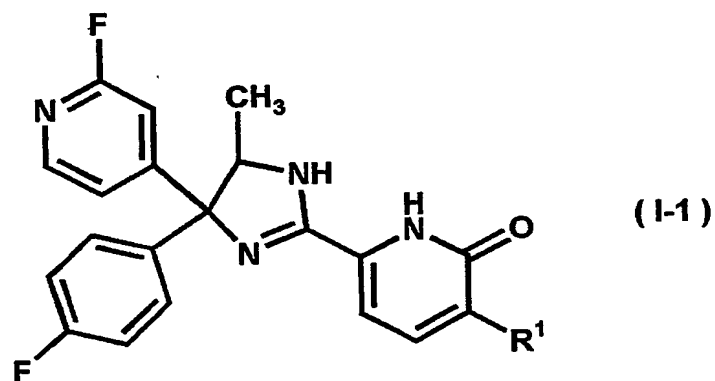
【化1】



【式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子又は水酸基を意味する】で表される化合物又はその塩。

【請求項2】 一般式 (I-1)

【化2】



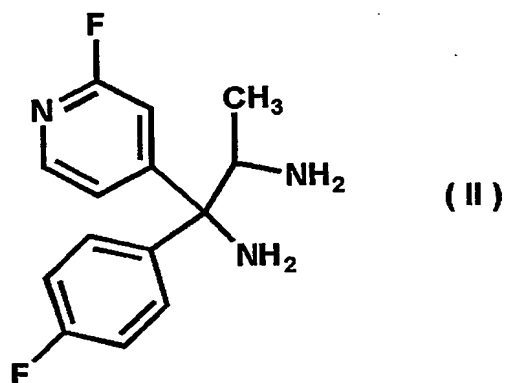
【式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子又は水酸基を意味する】で表される化合物である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R^1 のハロゲン原子がフッ素原子である請求項1又は2記載の化合物。

【請求項4】 R^1 が水素原子である請求項1又は2記載の化合物。

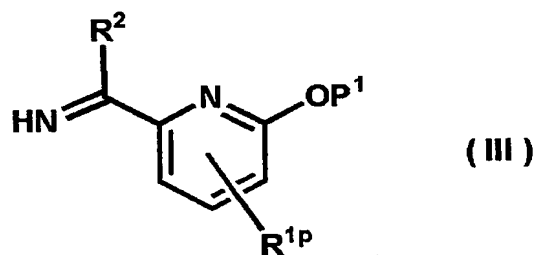
【請求項5】 式 (II)

【化 3】



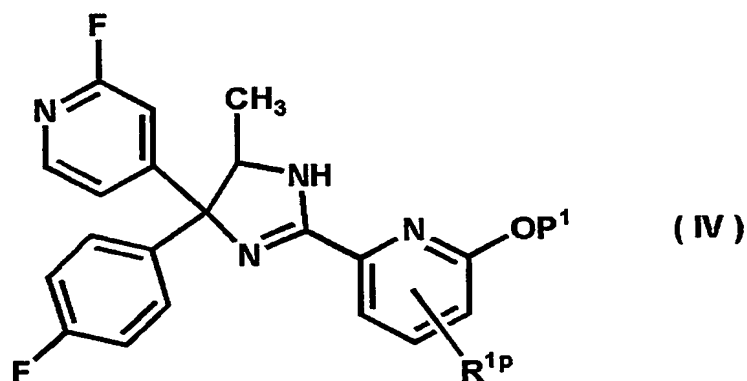
で表される化合物と、一般式 (I I I)

【化 4】



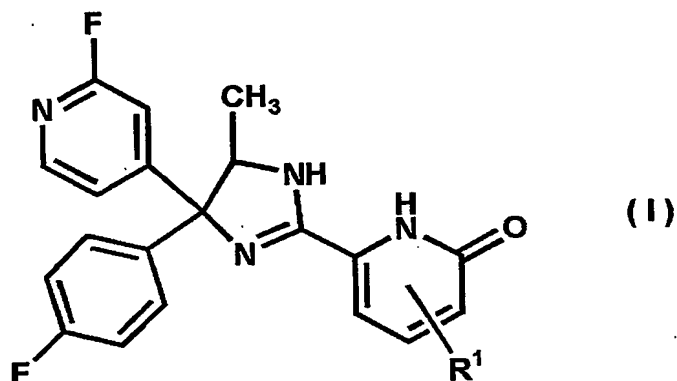
[式中、 P^1 は水素原子又は水酸基の保護基を意味し； R^{1p} は水素原子、ハロゲン原子又は保護されていてもよい水酸基を意味し； R^2 はアミノ基又は低級アルコキシ基を意味する] で表される化合物の酸付加塩とを反応させ、一般式 (I V)

【化 5】



[式中、 P^1 及び R^{1p} は前記の意味を有する] で表される化合物とし、所望により保護基を除去することを特徴とする、一般式 (I)

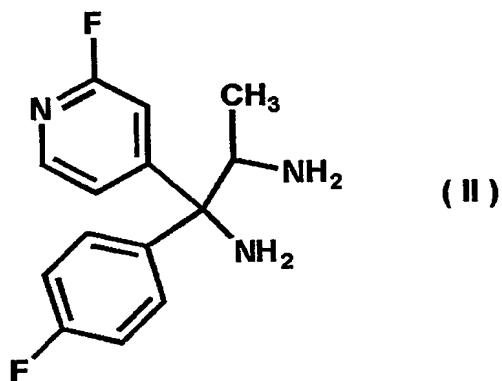
【化 6】



〔式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子又は水酸基を意味する〕で表される化合物又はその塩の製造法。

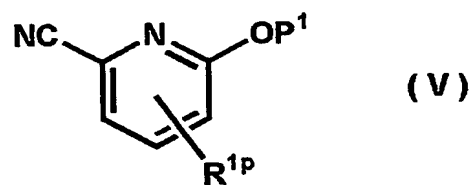
【請求項 6】式 (I I)

【化 7】



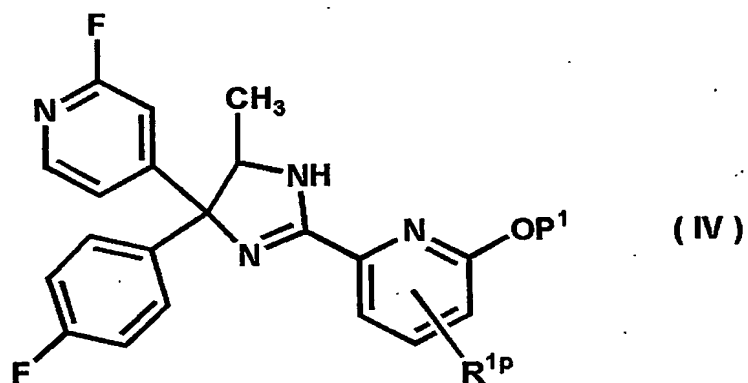
で表される化合物と、一般式 (V)

【化 8】



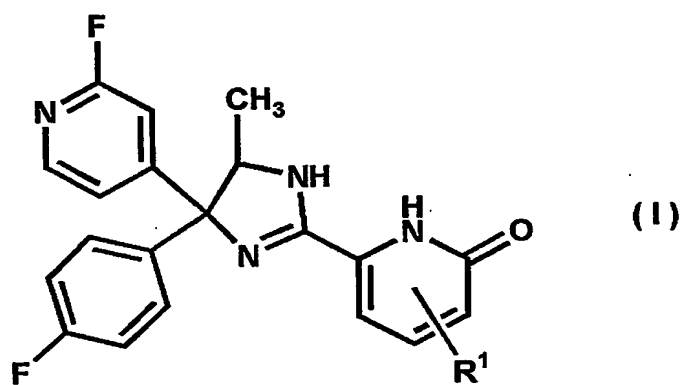
〔式中、 P^1 は水素原子又は水酸基の保護基を意味し； R^{1P} は水素原子、ハロゲン原子又は保護されていてもよい水酸基を意味する〕で表される化合物とを反応させ、一般式 (I V)

【化 9】



〔式中、 P^1 及び R^{1P} は前記の意味を有する〕で表される化合物とし、所望により保護基を除去することを特徴とする、一般式 (I)

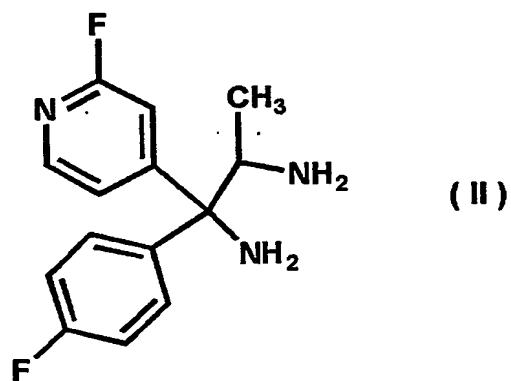
【化 10】



〔式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子又は水酸基を意味する〕で表される化合物又はその塩の製造法。

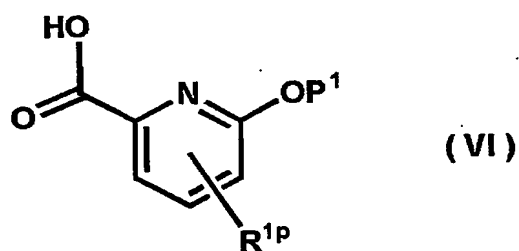
【請求項 7】式 (II)

【化 11】



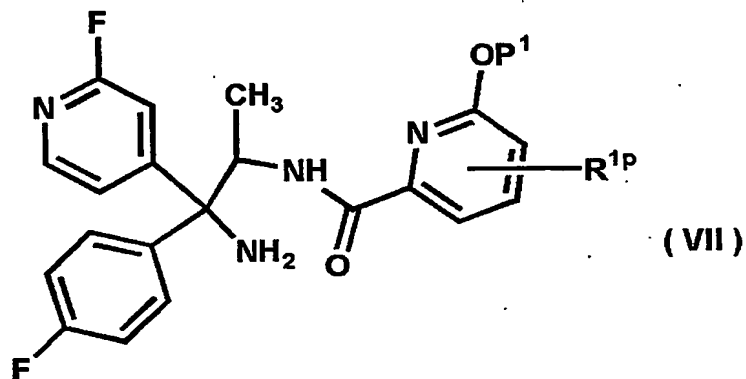
で表される化合物と、一般式 (VI)

【化 1 2】



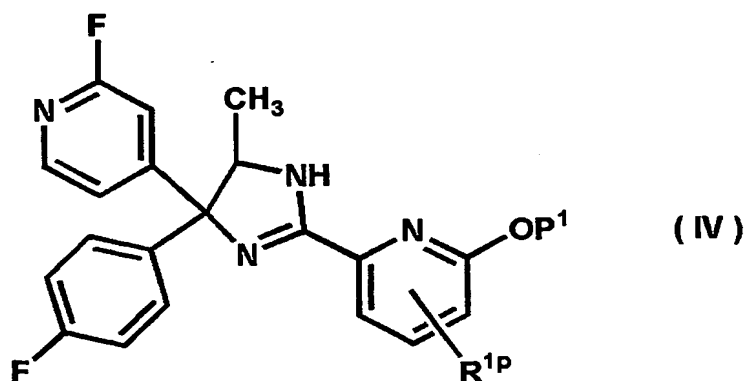
[式中、 P^1 は水素原子又は水酸基の保護基を意味し； R^{1P} は水素原子、ハロゲン原子又は保護されていてもよい水酸基を意味する] で表される化合物とを反応させ、一般式 (VII)

【化 1 3】



[式中、 P^1 及び R^{1P} は前記の意味を有する] で表される化合物とし、次いで該化合物 (VII) を分子内環化縮合反応に付すことにより、一般式 (IV)

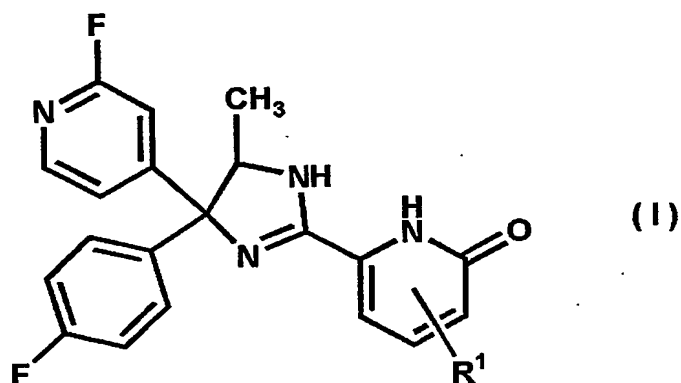
【化 1 4】



[式中、 P^1 及び R^{1P} は前記の意味を有する] で表される化合物とし、所望によ

り保護基を除去することを特徴とする、一般式 (I)

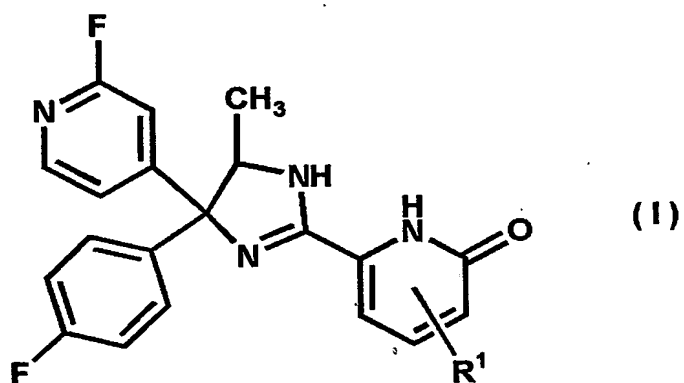
【化 15】



〔式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子又は水酸基を意味する〕で表される化合物又はその塩の製造法。

【請求項 8】 一般式 (I)

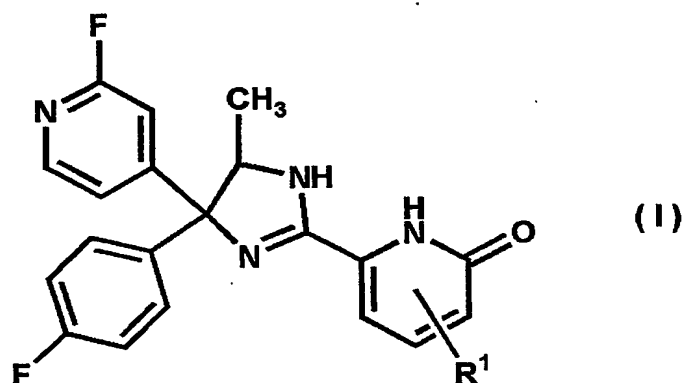
【化 16】



〔式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子又は水酸基を意味する〕で表される化合物又はその塩を有効成分とする神経ペプチド Y 受容体拮抗剤。

【請求項 9】 一般式 (I)

【化 17】



〔式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子又は水酸基を意味する〕で表される化合物又はその塩を有効成分とする過食症、肥満症又は糖尿病の処置剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は医薬の分野において有用である。更に詳しくは、本発明の新規ピリドン誘導体は、神経ペプチドY受容体拮抗物質として、各種の循環器系疾患、中枢神経系疾患、代謝系疾患等の処置剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】

神経ペプチドY（以下NPYと称す）は36アミノ酸からなるペプチドであり、1982年、立元らにより豚脳より初めて単離された〔ネイチャー（Nature）、296巻、659頁（1982年）〕。NPYは中枢神経系及び末梢神経系に広く分布し、神経系における最も多量に存在するペプチドの一つとして、生体において多様な機能を司っている。すなわち、NPYは中枢において食欲促進物質として働くとともに、各種ホルモンの分泌又は神経系の作用を介して脂肪蓄積を顕著に促進する。NPYの脳室内連続投与はこれらの作用に基づき、肥満及びインスリン抵抗性を誘発することが知られている〔インターナショナル・ジャーナル・オブ・オベシティー（International Journal of Obesity）、19巻、517頁（1995年）；エンドクリノロジー（Endocrinology）、133巻、1753頁（1993年）〕。

また、その他、うつ病、不安、精神分裂、痛み、痴呆及び概日リズムの調節などの中樞作用を持つことが知られている〔ドラッグス (Drugs)、52巻、371頁(1996)；ザ・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (The Journal of Neuroscience)、18巻、3014頁(1998年)〕。更に、末梢では、NPYは交感神経終末にノルエピネフリンと共存し、交感神経系の緊張性に関係している。NPYの末梢投与は血管収縮を引き起こし、またノルエピネフリンを初めとする他の血管収縮物質の作用を増強することが知られている〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、95巻、419頁(1988年)〕。更に交感神経系の亢進にともなう心肥大を助長することも報告されている〔プロシーディング・ナショナル・アカデミック・サイエンス・ユーエスエー (Proceeding National Academic Science USA)、97巻、1595頁(2000)〕。

【0003】

その他、性ホルモン及び成長ホルモンの分泌能、性及び生殖機能、消化管運動、気管支収縮、炎症及びアルコールに対する嗜好性への関与も報告されている〔ライフ・サイエンス (Life Science)、55巻、551頁(1994年)；ザ・ジャーナル・オブ・アレルギー・アンド・クリニカル・イムノロジー (The Journal of Allergy and Immunology)、101巻、S345頁(1998年)；ネイチャー (Nature)、396巻、366頁(1998年)〕。

【0004】

NPYは、その類縁体であるペプチドYY及びパンクレアティック・ポリペプチドと一部共通の受容体を介して、多種多様な薬理作用を有する。これらNPYによる薬理作用は少なくとも5種類の受容体の単独あるいは相互作用を介して惹起されることが知られている〔トレンツ・イン・ニューロサイエンス (Trends in Neuroscience)、20巻、294頁(1997年)〕。

【0005】

NPY Y1受容体を介する中枢作用としては、顕著な食欲促進作用が報告されている[エンドクリノロジー (Endocrinology)、137巻、3177頁(1996年) : エンドクリノロジー (Endocrinology)、141巻、1011頁(2000年)]。更に不安感や痛みへの関与も報告されている[ネイチャー (Nature)、259巻、528頁(1993年) ; ブレイン・リサーチ (Brain Research)、859巻、361頁(2000年)]。また、末梢においては強力な血管収縮作用を介した血圧上昇作用が報告されている[フェブス・レター (FEBS Letters)、362巻、192頁、(1995年) : ネイチャー・メディスン (Nature Medicine)、4巻、722頁(1998年)]。

【0006】

NPY Y2受容体を介する作用としては、神経終末において各種神経伝達物質の放出を阻害することが知られている[ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、102巻、41頁(1991年) : シナプス (Synapse) 2巻、299頁(1988年)]。また、末梢においては、これら神経伝達物質の制御あるいは直接の作用として、血管又は輸精管の収縮に関与する[ザ・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、261巻、863頁(1992年) ; ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、100巻、190頁(1990年)]。また、脂肪組織においては、脂肪分解作用の抑制が知られている[エンドクリノロジー (Endocrinology)、131巻、1970頁(1992年)]。更に消化管においては、イオン分泌を阻害することが報告されている[ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、101巻、247頁(1990年)]。一方、記憶及び不安感等の中枢作用も知られている[ブレイン・リサーチ (Brain Research)、503巻、73頁(1

989年) : ペプチド (Peptides)、19巻、359頁 (1998年)] 。

【0007】

NPY Y3受容体は、主に脳幹及び心臓に発現しており、血圧、心拍数の制御に関与していることが報告されている [ザ・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、258巻、633頁 (1991年) ; ペプチド (Peptides)、11巻、545頁 (1990年)] 。更に、副腎においてはカテコールアミンの分泌に関与することが知られている [ザ・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、244巻、468頁 (1988年) ; ライフ・サイエンス (Life Science)、50巻、PL7頁 (1992年)] 。

【0008】

NPY Y4受容体は特にパンクレアティック・ポリペプチドとの親和性が高く、薬理作用としては、膵外分泌及び消化管運動の抑制が報告されている [ガストロエンテロロジー (Gastroenterology)、85巻、1411頁 (1983年)] 。更に中枢においては、性ホルモンの分泌を促進することが知られている [エンドクリノロジー (Endocrinology)、140巻、5171頁 (1999年)] 。

【0009】

NPY Y5受容体を介する作用としては、食欲促進効果を含む脂肪蓄積作用が顕著である [ネイチャー (Nature)、382巻、168頁 (1996年) ; アメリカン・ジャーナル・オブ・フィジオロジー (American Journal of Physiology)、277巻、R1428頁 (1999年)] 。また、痙攣及びてんかんへの関与又は痛み及びモルヒネ投与の中止に伴う禁断症状への関与更に概日リズムの調節等の中枢作用が報告されている [ネ

イチャー・メディシン (Nature Medicine)、3巻、761頁 (1997年) ; プロシーディング・ナショナル・アカデミック・サイエンス・ユーエスエー (Proceeding National Academic Science USA)、96巻、13518頁 (1999年) ; ザ・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、284巻、633頁 (1998年) ; ザ・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (The Journal of Neuroscience)、21巻、5367頁 (2001年)]。更に末梢においては、利尿作用及び血糖降下作用が報告されている [ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー (British Journal of Pharmacology)、120巻、1335頁 (1998年) ; エンドクリノロジー (Endocrinology)、139巻、3018頁 (1998年)]。更に交感神経系の亢進にともなう心肥大を助長することも報告されている [プロシーディング・ナショナル・アカデミック・サイエンス・ユーエスエー (Proceeding National Academic Science USA)、97巻、1595頁 (2000)]。

【0010】

NPYの機能は中枢又は末梢神経系に存在するNPY受容体を結合することにより発現される。したがって、NPYのNPY受容体との結合を阻害すれば、NPYの作用発現を阻止することができる。その結果、NPYのNPY受容体結合に拮抗する物質はNPYが関与する各種疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管れん縮等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、不安、痙攣、てんかん、痴呆、痛み、アルコール依存症、薬物の断薬に伴う禁断症状、概日リズムの変調、精神分裂病 (統合失調症) 等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常等の代謝性疾患、性及び生殖機能障害、消化管運動障害、呼吸器系疾患、炎症又は緑内障等の予防又は治療における有用性が期待できる [トレンツ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス (Trends in Pharmacological Science)、15巻、153頁 (1994年) ; ライフ・サ

イエンス (Life Science)、55巻、551頁 (1994年) ; ドラッグス (Drugs)、52巻、371頁 (1996年) ; ザ・ジャーナル・オブ・アレルギー・アンド・クリニカル・イムノロジー (The Journal of Allergy and Immunology)、101巻、S345頁 (1998年) ; ネイチャー (Nature)、396巻、366頁 (1998年) ; ザ・ジャーナル・オブ・ファルマコロジー・アンド・エクスペリメンタル・セラピューティクス (The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics)、284巻、633頁 (1998年) ; トレンズ・イン・ファーマコロジカル・サイエンス (Trends in Pharmacological Science)、20巻、104頁 (1999年) ; プロシーディング・ナショナル・アカデミック・サイエンス・ユーエスエー (Proceeding National Academic Science USA)、97巻、1595頁 (2000) ; ザ・ジャーナル・オブ・ニューロサイエンス (The Journal of Neuroscience)、21巻、5367頁 (2001年) ; ファルマコロジー・アンド・セラピューティクス (Pharmacology & Therapeutics)、65巻、397頁 (1995年)]。

【0011】

また、最近、本発明者らの研究により、ある種のNPY受容体拮抗物質が、高コレステロール血症、高脂血症、動脈硬化症の予防又は治療において有用であることが見出された (国際公開WO99/27965号公報)。

【0012】

国際公開WO01/62738号公報には、種々のイミダゾリン誘導体が開示され、当該誘導体が、優れたNPY受容体拮抗作用を有し、更には脳内移行性又は脳脊髄液移行性等の体内動態に優れることが記載されている。しかしながら、該公報には本発明化合物についての具体的な記載はない。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、NPY拮抗作用を有する新規な薬剤を提供することにある。

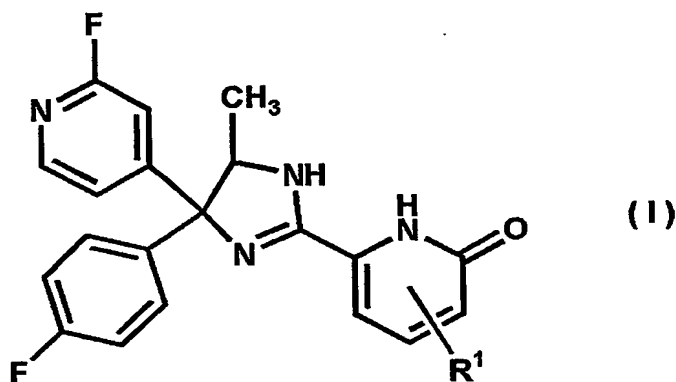
【0014】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、一般式 (I)

【0015】

【化18】



【0016】

[式中、R¹は水素原子、ハロゲン原子又は水酸基を意味する] で表される化合物がNPY拮抗作用を有し、また、例えば脳内移行性又は脳脊髄液移行性等の体内動態に優れること、更には当該化合物が極めて優れた安全性を示すことを見出し、本発明を完成した。

【0017】

本発明化合物 (I) は、NPY拮抗作用を有し、例えば脳内移行性又は脳脊髄液移行性等の体内動態に優れ、また、安全性も高いため、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管れん縮、動脈硬化症等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、不安、痙攣、てんかん、痴呆、痛み、アルコール依存症、薬物の断薬に伴う禁断症状、概日リズムの変調、精神分裂病（統合失調症）等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常、高コレステロール血症、高脂血症等の代謝性疾患、性及び生殖機能障害、例えば消化管運動障害等の消化器系疾患、呼吸器系疾患、炎症又は緑内障等の処置剤として有用である。

【0018】

特に、本発明化合物 (I) は、例えば過食症、肥満症、糖尿病等の処置剤として有用である。

【0019】

本発明は、一般式（I）で表される化合物又はその塩並びにそれらの製造法及び用途に関する。

【0020】

以下に、本明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。

【0021】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0022】

「低級アルキル基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

【0023】

「低級アルコキシ基」とは、炭素数1ないし6の直鎖状又は分岐状のアルコキシ基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、sec-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

【0024】

一般式（I）で表される化合物の「塩」とは、医薬として許容されうる慣用的なものを意味し、例えば塩基性の複素環基における酸付加塩の塩類を挙げることができる。

【0025】

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、りん酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスル

ホン酸塩等が挙げられる。

【 0 0 2 6 】

「処置剤」とは、各種疾患に対して治療及び／又は予防の目的で供せられる薬剤を意味する。

【 0 0 2 7 】

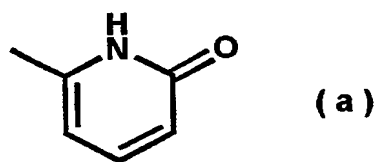
前記一般式 (I) で表される本発明の化合物を更に具体的に開示するため、式 (I) において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

【 0 0 2 8 】

R^1 は水素原子、ハロゲン原子又は水酸基を意味し、一般式 (I) 中、式 (a)

【 0 0 2 9 】

【化 1 9】



【 0 0 3 0 】

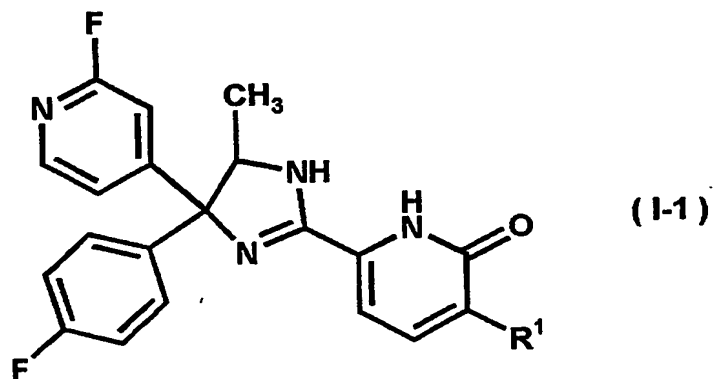
で表される基上の存在可能な任意の位置に存在することができる。

【 0 0 3 1 】

一般式 (I-1)

【 0 0 3 2 】

【化 2 0】



【0033】

[式中、 R^1 は前記の意味を有する]で表される化合物は、一般式(I)で表される化合物に包含される。

【0034】

一般式(I)又は(I-1)において、 R^1 のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子等が好適である。

【0035】

一般式(I)又は(I-1)で表される化合物のうち、 R^1 が水素原子である化合物等が好適である。

【0036】

本発明の化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体、互変異性体及びそれらの混合物をも包含する。

【0037】

本発明化合物の種々の結晶、水和物及び溶媒和物も本発明の範囲に属する。

【0038】

更に本発明化合物のプロドラッグもまた本発明の範囲に属する。一般的に、そのようなプロドラッグは、生体内で必要とされる化合物に容易に変換されうる本発明化合物の機能的誘導体である。したがって、本発明に係る各種疾患の処置方法においては、「投与」という言葉は、特定した化合物の投与のみならず、患者に投与した後、生体内で当該特定した化合物に変換される化合物の投与を含む。適当なプロドラッグ誘導体の選択及び製造のための常套手段は、例えば“Design of Prodrugs” ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985等に記載され、ここに引用してその記載全体を本願明細書の一部となす。これらの化合物の代謝物は、本発明化合物を生物学的環境に置くことによって産生される活性化合物を含み、本発明の範囲に属する。

【0039】

次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

【0040】

本発明化合物（I）は、例えば下記の製造法又は実施例に示す方法等により製造することができる。ただし、本発明化合物（I）の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

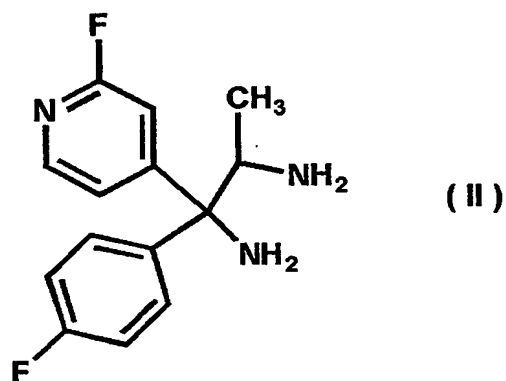
【0041】

製造法1

式（II）

【0042】

【化21】

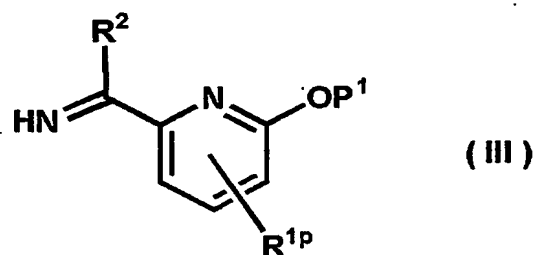


【0043】

で表される化合物と、一般式（III）

【0044】

【化22】

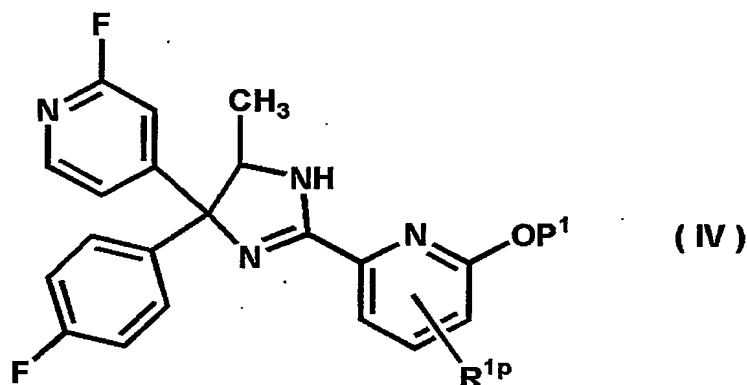


【0045】

〔式中、 P^1 は水素原子又は水酸基の保護基を意味し； R^{1p} は水素原子、ハロゲン原子又は保護されていてもよい水酸基を意味し； R^2 はアミノ基又は低級アルコキシ基を意味する〕で表される化合物の酸付加塩とを反応させ、一般式（IV）

【 0 0 4 6 】

【 化 2 3 】



【 0 0 4 7 】

〔式中、 P^1 及び R^{1P} は前記の意味を有する〕で表される化合物とし、所望により保護基を除去することにより、一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。

【 0 0 4 8 】

上記反応において、反応物質中の反応に関与しない水酸基は、適宜、水酸基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。

【 0 0 4 9 】

「水酸基の保護基」としては、例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、2,3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

【 0 0 5 0 】

式 (I I) で表される化合物と一般式 (I I I) で表される化合物の酸付加塩との反応は、通常、化合物 (I I) の 1 モルに対して、化合物 (I I I) の酸付加塩を 1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 モルないし 5 モル用いて行われる。

【0051】

化合物 (I I I) の酸付加塩としては、例えば塩酸塩等が好ましい。

【0052】

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール類、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。

【0053】

反応温度は、通常、 -30°C ないし 200°C 、好ましくは 0°C ないし 150°C である。

【0054】

反応時間は、通常、30 分間ないし 7 日間、好ましくは 2 時間ないし 5 日間である。

【0055】

反応終了後、通常の処理を行い、一般式 (I V) で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式 (I V) で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、所望により、水酸基の保護基の除去反応を行うことにより、一般式 (I) の化合物を製造することができる。

【0056】

保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物 (I) の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1981 年) 参照] 又はそれに準じる方法に従って、例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば 0.01 モルないし大過剰の酸、好ましくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸等、又は等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を作

用させる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム-炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

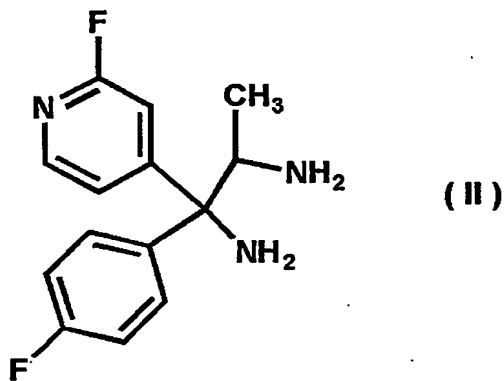
【0057】

製造法 2

式 (II)

【0058】

【化 24】

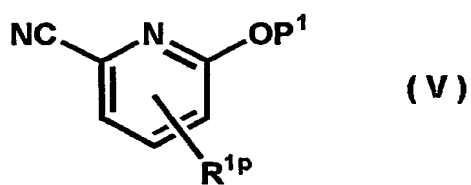


【0059】

で表される化合物と、一般式 (V)

【0060】

【化 25】

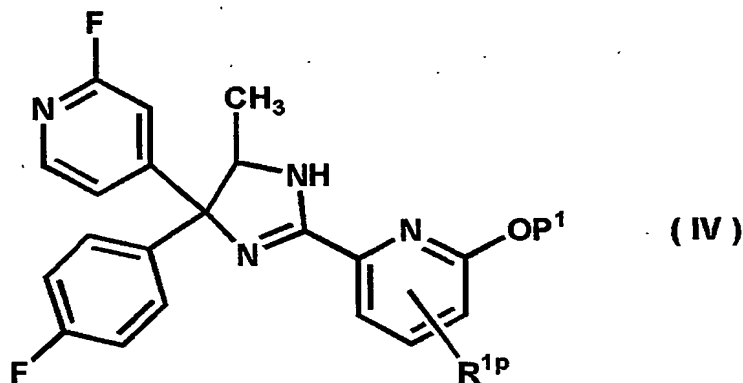


【0061】

[式中、 P^1 及び R^{1P} は前記の意味を有する] で表される化合物とを反応させ、
一般式 (IV)

【0062】

【化 26】



【0063】

〔式中、 P^1 及び R^{1P} は前記の意味を有する〕で表される化合物とし、所望により保護基を除去することにより、一般式(I)で表される化合物を製造することができる。

【0064】

式(II)で表される化合物と一般式(V)で表される化合物との反応は、通常、化合物(II)の1モルに対して、化合物(V)を0.5モルないし5モル、好ましくは0.7モルないし3モル用いて行われる。

【0065】

反応は、通常、無溶媒で行うか、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、ヘキサン等又はその混合溶媒等が好適である。

【0066】

反応温度は、通常、 -20°C ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 0°C ないし 200°C である。

【0067】

反応時間は、通常、30分間ないし3日間、好ましくは3時間ないし24時間である。

【0068】

また上記反応は、触媒量のルイス酸の存在下行うことが好ましく、当該ルイス酸としては、例えばトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム、トリフルオロ

メタンスルホン酸イッテリビウム、トリフルオロメタンスルホン酸ランタン等が挙げられる。

【0069】

当該ルイス酸の使用量としては、通常、一般式 (I I) で表される化合物 1 モルに対して、1 モル%ないし 50 モル%、好ましくは 3 モル%ないし 30 モル%である。

【0070】

ルイス酸の存在下反応を行う場合、無溶媒で行うか、又は、例えば塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン等又はその混合溶媒で行うことが好ましい。

【0071】

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは室温ないし 150℃である。

【0072】

反応時間は、通常、1 時間ないし 7 日間、好ましくは 2 時間ないし 24 時間である。

【0073】

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、一般式 (I) の化合物を製造することができる。

【0074】

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法 1 に記載した方法に準じて行うことができる。

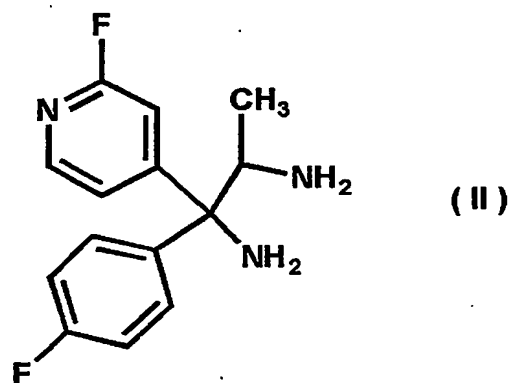
【0075】

製造法 3

式 (I I)

【0076】

【化 27】

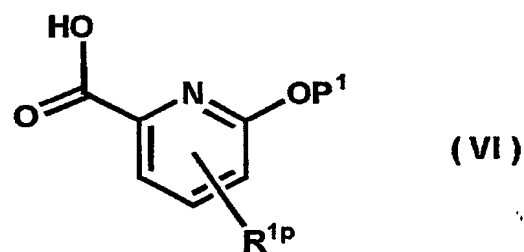


【0077】

で表される化合物と、一般式 (VI)

【0078】

【化 28】

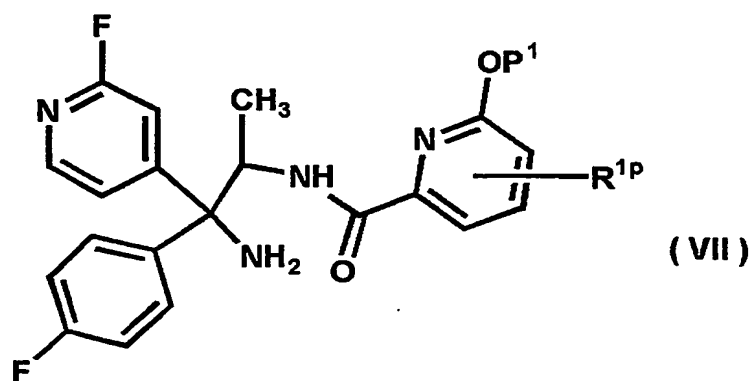


【0079】

【式中、 P^1 及び R^{1P} は前記の意味を有する】で表される化合物とを反応させ、
一般式 (VII)

【0080】

【化 29】

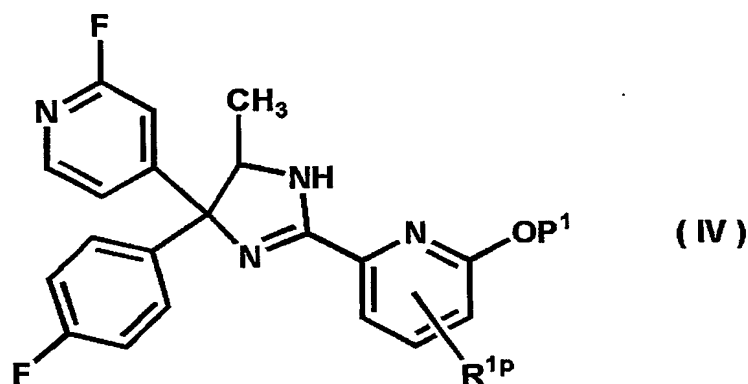


【0081】

[式中、 P^1 及び R^{1P} は前記の意味を有する] で表される化合物とし、次いで該化合物 (VII) を分子内環化縮合反応に付すことにより、一般式 (IV)

【0082】

【化30】



【0083】

[式中、 P^1 及び R^{1P} は前記の意味を有する] で表される化合物とし、所望により保護基を除去することにより、一般式 (I) で表される化合物を製造することができる。

【0084】

式 (II) で表される化合物と一般式 (VI) で表される化合物との反応は、通常、化合物 (II) の1モルに対して、化合物 (VI) を0.5モルないし過剰モル、好ましくは1モルないし2モル用いて行われる。

【0085】

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ピリジン等又はその混合溶媒等が好適である。

【0086】

また、上記反応は縮合剤の存在下行うことが好ましく、当該縮合剤としては、例えばN, N' -ジシクロヘキシルカルボジイミド、N, N' -ジイソプロピルカルボジイミド、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩

、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス-(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシートリス-ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート、ジフェニルりん酸アジド、1, 1-カルボニルジイミダゾール等を使用することができる。

【0087】

当該縮合試薬は、通常、式 (I I) で表される化合物 1 モルに対して、1 モルないし過剰モル、好ましくは 1 モルないし 3 モルを用いて行うことができる。

【0088】

反応温度は、通常、-20℃ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは 0℃ないし 60℃である。

【0089】

反応時間は、通常、30分間ないし3日間、好ましくは1時間ないし24時間である。

【0090】

反応終了後、通常の処理を行い、一般式 (V I I) で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式 (V I I) で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、次の分子内環化縮合反応に付すことができる。

【0091】

化合物 (V I I) から化合物 (I V) を製造する分子内環化縮合反応は、通常、不活性溶媒中又は無溶媒で行われる。

【0092】

当該不活性溶媒としては、例えばエタノール、プロパノール、ブタノール、ペンタノール、1, 4-ジオキサン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン、キシレン等又はその混合溶媒等が好適である。

【0093】

反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは、80℃ないし190℃である。

【 0 0 9 4 】

反応時間は、通常、5時間ないし7日間、好ましくは12時間ないし3日間である。

【 0 0 9 5 】

また、上記環化反応は、脱水剤又は触媒量のルイス酸の存在下行うこともできる。当該脱水剤としては、例えばオキシ塩化りん、五塩化りん、ポリりん酸、塩化チオニル等が挙げられ、当該ルイス酸としては、例えばトリフルオロメタンスルホン酸スカンジウム、トリフルオロメタンスルホン酸イットリウム、トリフルオロメタンスルホン酸ランタン、トリフルオロメタンスルホン酸ランタニド等が挙げられる。このとき、無溶媒で反応を行うか、又は例えば塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、キシレン等又はその混合溶媒中反応を行うことが好ましい。

【 0 0 9 6 】

当該脱水剤の使用量は、通常、一般式(VII)で表される化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル、好ましくは2ないし10モルである。当該ルイス酸の使用量は、1モル%ないし50モル%、好ましくは5モル%ないし30モル%である。

【 0 0 9 7 】

反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点が好適である。

【 0 0 9 8 】

反応時間は、通常、1時間ないし7日間、好ましくは5時間ないし3日間である。

【 0 0 9 9 】

反応終了後、生成物に保護基が存在する場合、当該保護基を除去した後に、又は生成物に保護基が存在しない場合はそのまま通常の処理を行い、式(I)の化合物を製造することができる。

【 0 1 0 0 】

保護基の除去及び後処理等は、前記製造法1に記載した方法に準じて行うことができる。

【0101】

一般式 (I) の化合物は、通常の方法により容易に単離精製できる。かかる手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

【0102】

これらの化合物は、常法により医薬として許容されうる塩とすることができ、また逆に塩から遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

【0103】

式 (II)、(III)、(V) 又は (VI) で表される化合物は、例えば市販品を用いるか、公知の方法若しくはそれに準じる方法、又は実施例・参考例に記載する方法等を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

【0104】

本発明の化合物の医薬としての有用性は、例えば下記の薬理試験例において証明される。

【0105】

薬理試験例 1 (NPY 結合阻害試験)

ヒト NPY Y5 受容体をコードする cDNA 配列 [国際特許出願 WO 96/16542 号明細書参照] を、発現ベクター p cDNA 3、p R c / RSV (インビトロジェン社製) 及び p C I - neo (プロメガ社製) にクローニングした。得られた発現ベクターをカチオン性脂質法 [プロシーディング・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステーツ・オブ・アメリカ (Proceedings of the national academy of sciences of the united states of America)、84 巻、7413 頁 (1987 年) 参照] を用いて宿主細胞 COS-7、CHO 及び LM (tk-) (アメリカン・タイプ・カルチャー・コレクション) にトランスフェクトし、NPY Y5 受容体発現細胞を得た。

【0106】

NPY Y5受容体を発現させた細胞から調製した膜標品を被検化合物及び20,000cpmの $[^{125}\text{I}]$ ペプチドYY(NEN社製)とともに、アッセイ緩衝液(10mM 塩化マグネシウム、1mM フェニルメチルスルホニルフルオリド、0.1%バシトラシン及び0.5%ウシ血清アルブミンを含む25mM Tris緩衝液、pH7.4)中で25℃、2時間インキュベーションした後、グラスフィルターGF/Cにて濾過した。0.3%BSAを含む5mM Tris緩衝液、pH7.4にて洗浄後、グラスフィルター上の放射活性を求めた。非特異的結合は1 μM ペプチドYY存在下で測定し、特異的ペプチドYY結合に対する被験化合物の50%阻害濃度(IC₅₀値)を求めた[エンドクリノロジー(Endocrinology)、131巻、2090頁(1992年)参照]。その結果、実施例1の化合物のIC₅₀値は2.8nMであった。

【0107】

上記のとおり、本発明の化合物はNPY Y5受容体に対するペプチドYY(NPYと同族物質)の結合を強力に阻害した。

【0108】

薬理試験例2 (D-Trp³⁴NPYにより誘発される摂食行動に対する拮抗試験)

ケタミン・キシラジン麻酔下(74及び11mg/kg腹腔内単回投与)、雄性SDラット(7-8週齢、200-300g)の第3脳室に脳定位固定的に慢性ガイドカニューレ(26ゲージ、長さ11mm)を挿入、歯科用レジンで固定した。ガイドカニューレの先端の位置はbregmaより後方2.2mm、正中線上、頭蓋骨表面より深さ8mmとした。約1週間の回復期間の後、D-Trp³⁴NPY(1 μg /0.4 μL /head、0.05%ウシ血清アルブミンを含む人工脳脊髄液)を第3脳室内に投与した。被験化合物はD-Trp³⁴NPY投与の2時間前に0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁して経口投与し、D-Trp³⁴NPY投与後2時間の摂餌量を測定した。

【0109】

その結果、本発明の化合物は第3脳室内に投与したD-Trp³⁴NPY(NPYと同族物質)による摂食量の増加を10mg/kgで有意に抑制した。

【0110】

薬理試験例3（体内動態試験）

一晩絶食したSD系雄性ラット（7-10週齢、200-400g）に被験化合物を経口又は静脈内投与し、所定の時間にヘパライズドキャピラリーを用い、尾静脈から約100 μ Lを採血した。血液を遠心分離（4℃、6000回転、10分間）して血漿を得た。血漿に3倍量のエタノール（内部標準物質を含む）を添加、攪拌し、-20℃にて20分間放置した後、遠心分離（4℃、10,000回転、10分間）した。上清をLC/MS/MSにて分析し、相対検量線法により血漿中濃度を定量した。

【0111】

その結果、実施例1の化合物は生物学的利用率51%、血中半減期2.5時間であった。

【0112】

薬理試験例4（脳/脳脊髄液移行性試験）

SD系雄性ラット（7-10週齢、200-400g）に被験化合物を経口又は静脈内投与し、所定の時間にエーテル麻酔下、腹部大動脈よりヘパリン処理注射筒を用いて全採血した。その後頭部皮膚を切開し、歯科用30G針を頸椎間に刺し入れ、更にくも膜下腔まで挿入した。歯科用30G針に接続されたチューブを通し1mL注射筒に50-100 μ Lの脳脊髄液を採取した後、脳を摘出した。血液試料を遠心分離（4℃、6000回転、10分間）して得た血漿に3倍量のエタノール（内部標準物質を含む）を加えて攪拌した。脳試料は2mLの水を加えホモジナイズし、その一部をとり3倍量のエタノール（内部標準物質を含む）を加え攪拌した。脳脊髄液は3倍量のエタノール（内部標準物質を含む）を加え攪拌した。以上のサンプルを-20℃にて20分間放置した後、遠心分離（4℃、12,000g、10分間）し、上清をLC/MS/MSにて分析し、相対検量線法により血漿中、脳内、及び脳脊髄液内濃度を定量した。

【0113】

その結果、実施例1の化合物は、経口投与（10mg/kg）後1時間に脳内濃度0.29nmol/g、脳脊髄液内濃度0.106 μ M、血漿中濃度2.7

9 μ Mを示した。

薬理試験例 5（一般症状観察）

ICR系雄性マウス（4－6週齢）を一晩絶食させ、被験化合物を経口投与し、30分、1、2、3、4、24時間後に一般症状観察を行なった。観察項目は常同、洗顔（身繕い）、発声、探索行動、よろめき歩調、挙尾反応、震顫（ふるえ）、痙攣、体姿勢、立毛、苦悶反応（悶え反応）、眼裂、眼球突出、皮膚色、呼吸数、排尿、排便、流涎、流涙、驚き反応、攻撃性、握力、角膜反射、体温、躯体緊張、立ち直り反射、痛覚反応、死の28項目とした。

【0114】

その結果、実施例1の化合物（100mg/kg）の投与により、一般症状に対する影響は認められなかった。

薬理試験例 6（消化管運動）

ICR系雄性マウス（4－6週齢）を一晩絶食させ、被験化合物を経口投与し、その1時間後に0.5%の炭末懸濁液（0.1ml/10g体重）を経口投与した。炭末懸濁液の投与1時間後に動物の消化管を摘出し、幽門から炭末が到達している部分までの腸の長さを測定し炭末移行率を求めた。

【0115】

その結果、実施例1の化合物（100mg/kg）は消化管運動に対し影響を及ぼさなかった。

薬理試験例 7（イヌ循環器機能）

雄性ビーグル犬（9ヶ月齢以上、体重10－15kg）を用い、イソフルラン麻酔及び人工呼吸下で、動脈圧の測定及び薬物投与用に左大腿動、静脈にそれぞれカニューレーションを行った。左室圧の測定用に、カテ先圧トランスデューサーを左頸動脈から左室内に留置した。肺動脈圧、右房圧、心拍出量の測定用にスワンガンツカテーテルを頸静脈から経右室的に肺動脈に留置した。大腿血流量の測定用に、右大腿動脈にトランジットドップラー血流プローブを装着した。手術操作終了後、溶媒を静脈カニューレから投与した。引き続き被験薬物を静脈内投与し、投与直後、10、20、30及び60分後に各パラメータの測定を行なった。パラメータとしては、動脈圧、左室圧、肺動脈圧、右房圧、心拍出量、大

腿血流量、心拍数、心電図、左室収縮力（左室圧の一次微分）、総末梢血管抵抗、体温、動脈の血液ガスの測定を行なった。

【 0 1 1 6 】

その結果、実施例 1 の化合物（3 及び 1 0 m g / k g）の投与により、イヌの心循環機能に対する影響は認められなかった。

【 0 1 1 7 】

一般式（I）で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管れん縮、動脈硬化症等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、不安、痙攣、てんかん、痴呆、痛み、アルコール依存症、薬物の断薬に伴う禁断症状、概日リズムの変調、精神分裂病（統合失調症）等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常、高コレステロール血症、高脂血症等の代謝性疾患、性及び生殖機能障害、例えば消化管運動障害等の消化器系疾患、呼吸器系疾患、炎症又は緑内障等の処置剤として供することができる。本発明の化合物を臨床的に用いるにあたり、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて各種製剤化の後投与することも可能である。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えばゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水りん酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、シヨ糖脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ペンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン又はヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

【 0 1 1 8 】

これらの添加剤との混合物として製剤化される剤形としては、例えば錠剤、カ

プセル剤、顆粒剤、散剤若しくは坐剤等の固形製剤；又は例えばシロップ剤、エリキシル剤若しくは注射剤等の液体製剤等が挙げられ、これらは、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤にあつては、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させる形であってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。

【 0 1 1 9 】

これらの製剤は、本発明の化合物を全薬剤 1. 0 ~ 1 0 0 重量%、好ましくは 1. 0 ~ 6 0 重量%の割合で含有することができる。これらの製剤は、また、治療上有効な他の化合物を含んでいてもよい。

【 0 1 2 0 】

本発明化合物は代謝障害及び／又は摂食障害の処置に有用な他剤と組み合わせて使用することができる。そのような組み合わせの個々の成分は、処置期間中、別々の異なる時に又は同時に、分割された又は単一の製剤で投与することができる。したがって、本発明は同時の又は時間が異なる投与の全てを含むと解釈すべきであり、本発明における投与はそのように解釈すべきである。本発明化合物と代謝障害及び／又は摂食障害の処置に有用な他剤との組み合わせの範囲には、原則として代謝障害及び／又は摂食障害の処置に有用ないかなる医薬製剤との組み合わせも包含される。

【 0 1 2 1 】

本発明の化合物を例えば臨床の場合で使用する場合、その投与量及び投与回数は、患者の性別、年齢、体重、症状の程度及び目的とする処置効果の種類と範囲等により異なるが、一般に経口投与の場合、成人 1 日あたり、0. 0 1 ~ 1 0 0 m g / k g、好ましくは 0. 0 3 ~ 1 m g / k g を 1 ~ 数回に分けて、また非経口投与の場合は、0. 0 0 1 ~ 1 0 m g / k g、好ましくは 0. 0 0 1 ~ 0. 1 m g / k g を 1 ~ 数回に分けて投与するのが好ましい。

【 0 1 2 2 】

通常の内科医、獣医又は臨床医は病状進行を阻止し、抑制し又は停止させるに必要な効果的薬物量を容易に決定し処理することができる。

【 0 1 2 3 】

【発明の実施の形態】

実施例・参考例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【 0 1 2 4 】

なお、融点はMP-S3モデル（柳本製作所製）を用いて測定し、補正を加えず記した。

【 0 1 2 5 】

【実施例】

実施例 1

6-[(4R, 5S)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロ-4-ピリジル)-5-メチル-2-イミダゾリン-2-イル]-2(1H)-ピリジノンの製造

(1) N-[(1S, 2R)-2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-メチルエチル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-2-ピリジンカルボキサミドの製造

(1R, 2S)-1-(4-フルオロフェニル)-1-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1, 2-プロパンジアミン(25.6g)と6-ヒドロキシ-2-ピリジンカルボン酸(14.9g)を250mLのピリジンと250mLのジクロロメタンの混合溶液に溶解した後、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(24.3g)を加え、室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、水と飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、有機溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=10：010：1)で精製することにより、目的化合物を淡黄色固体を得た。その固体を酢酸エチルに懸濁し、1N水酸化ナトリウム溶液を加えた後、室温で激しく攪拌した。水層を2N塩酸で中和した後、除去した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、有機溶媒を減圧下留去することにより、目的

化合物 (18.4 g) を淡黄色固体をして得た。

(2) 6-[(4R, 5S)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロ-4-ピリジル)-5-メチル-2-イミダゾリン-2-イル]-2(1H)-ピリジノン (結晶形A) の製造

N-[(1S, 2R)-2-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-メチルエチル]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-2-ピリジンカルボキサミド (16 g) を 400 mL のトルエンに懸濁した後、共沸脱水を行いながら 10 時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残差をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:010:1) で精製することにより表題化合物の黄色油状物を得た。得られた黄色油状物を 80 mL のイソプロパノールに溶解し、室温で 130 mL の水を加えた。この溶液を 3 時間室温にて放置し、生じた無色結晶を濾取した。得られた結晶を 500 mL の水に懸濁し、室温で 14 時間攪拌した。再び結晶を濾取し、真空下 30℃ で 24 時間乾燥し、表題化合物 (結晶形A) (11.2 g) を無色塊状結晶 (融点 125-126℃) として得た。

【0126】

【表 1】

粉末 X 線回折

2 θ	Relative Intensity*
8.3	100
10	24
12.3	7
13.2	8
13.8	15
15.5	10
16.6	14
17.8	15
18.8	35
20.1	12
20.6	11
20.9	20
21.3	24
22.2	10
22.5	8
22.8	20
24.4	10
24.8	23
25.1	68
26.9	10
28	10
28.2	13
29.2	5
29.6	12
30.8	9
32.1	11
32.4	8
35.9	5
40.1	5
43.6	10

*最大値を100とした時の相対値

【 0 1 2 7 】

上記粉末 X 線回折分析データは自動 X 線装置 R I N T - U l t i m a + システ
ム (2 k W) (R i g a k u I n t e r n a t i o n a l C o r p o r a t
i o n 製造) によって測定した。分析方法は次のとおりである。

【 0 1 2 8 】

X 線放射源 : C u

チューブ電圧 / チューブ電流 : 4 0 k V / 3 0 m A

モノクロメーター : 自動モノクロメーター

ゴニオメーター : 広角ゴニオメーター

スキャンステップ: 0.02 deg.

スキャン速度: 2.00 deg./min.

ディバージェンス・スリット (divergence slit): 1 deg

スキャッターリング・スリット (scattering slit): 1 deg.

レシーピング・スリット (receiving slit): 0.15 mm

測定温度: 室温

(3) 6-[(4R, 5S)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロ-4-ピリジル)-5-メチル-2-イミダゾリン-2-イル]-2(1H)-ピリジノン (結晶形A) の無色プレート状結晶の製造

上記(2)で得られた無色塊状晶 (結晶形A) (2 mg) を 1 mL のエタノールに溶解した後、約 200 μ L の水を加えた。その容器の口をパラフィルムで覆い、パラフィルムに針で数個の穴を開け、3日間室温で放置し、表題の結晶を得た。

(4) 6-[(4R, 5S)-4-(4-フルオロフェニル)-4-(2-フルオロ-4-ピリジル)-5-メチル-2-イミダゾリン-2-イル]-2(1H)-ピリジノン (結晶形B) の製造

上記(2)で得られた黄色油状物 (1.21 g) を 100 mL の酢酸エチルに溶解し、約 300 mL の n-ヘプタンを加えた。この溶液を 2 時間 0℃ で放置し、生じた無色結晶を濾取した。得られた結晶を真空下 40℃ で 17 時間乾燥し、表題化合物 (結晶形B) (0.84 g) を無色塊状結晶 (融点 115-118℃) として得た。

【0129】

【表 2】

粉末 X 線回折

2 θ	Relative Intensity*
8.2	78
9.3	27
9.5	33
10.4	22
10.9	31
13.1	65
13.8	32
15.3	21
16.5	28
17	20
17.1	21
17.9	53
18.2	100
18.9	42
20.4	79
20.7	80
21	60
21.9	28
23.7	22
23.9	26
24.6	21
25	48
25.4	34
25.8	34
26.3	26
27.3	21
27.7	24
29	65
30.8	19
33.1	19

*最大値を100とした時の相対値

【 0 1 3 0 】

上記粉末 X 線回折分析データは実施例 1 (2) と同じ条件で測定された。

(5) 6 - [(4 R, 5 S) - 4 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 5 - メチル - 2 - イミダゾリン - 2 - イル] - 2 (1 H) - ピリジノン (結晶形 A) の製造 (別法)

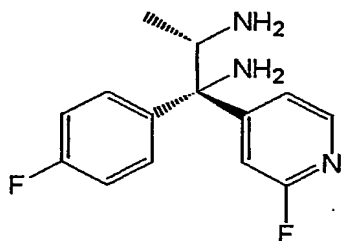
上記 (4) の結晶 (結晶形 B) (24 mg) を 1 mL の水に懸濁した後、室温で 3 日間攪拌した。遠心分離処理後 (10000 rpm, 10 分間)、上澄みを除いた。得られた結晶を減圧下乾燥することにより、表題化合物 (結晶形 A) を無色プリズム状結晶として得た。

参考例 1

(1S, 2S) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (2-フルオロ-4-ピリジル) - 1, 2-プロパンジアミンの製造

【0131】

【化31】



【0132】

(1) t-ブチル N-[(1S)-2-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-2-オキシエチル]カルバメイトの製造

t-ブチル N-[(1S)-2-[メトキシ(メチル)アミノ]-1-メチル-2-オキシエチル]カルバメイト (50 g) のテトラヒドロフラン溶液 (700 mL) を、別途調整された 2.5M 4-フルオロフェニルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液 (300 mL) に、0℃でゆっくり滴下した後、反応液を室温で14時間攪拌した。0℃に冷却後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、エーテルで2回抽出した。有機層を飽和飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。硫酸ナトリウムを濾去し、有機溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製することにより、表題の化合物を得た。

(2) (1S, 2S) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 1 - (2-フルオロ-4-ピリジル) - 1, 2-プロパンジアミンの製造

t-ブチル N-[(1S)-2-(4-フルオロフェニル)-1-メチル-2-オキシエチル]カルバメイトと (R)-(+)-2-メチル-2-プロパンスルフィナムドを、脱水剤の存在下縮合させることにより、t-ブチル N-[(1S)-2-[(R)-t-ブチルスルフィニル]イミノ]-2-(4-フ

ルオロフェニル) - 1 - メチルエチル] カルバメイト得た。そのスルフィニルイミン体 (80 mg) のトルエン溶液 (2 mL) に 1.0 M トリメチルアルミニウム - ヘキサン溶液 (0.43 mL) を -78°C で加え、5 分間攪拌した。得られた溶液を、2 - フルオロ - 4 - ピリジルリチウム溶液 [4 - フルオロ - 2 - ブロモピリジン (114 mg) と 1.56 M ブチルリチウム - ヘキサン溶液 (0.46 mL) をジエチルエーテル溶媒中 (3 mL) で -78°C で反応させることにより調整] に、-78°C でゆっくり滴下した。滴下終了後、テトラヒドロフラン (3 mL) を加え、反応液を -78°C で 2.5 時間攪拌した。飽和塩化ナトリウム水溶液を加えた後、室温まで昇温した。得られた反応液をセライトで濾過し、濾液の有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。硫酸マグネシウムを濾去し、有機溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (C-300; ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) で精製することにより、*t*-ブチル N-[(1*S*, 2*S*) - 2 - [(*t*-ブチルスルフィニル) アミノ] - 2 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 1 - メチルエチル] カルバメイト (49 mg) を得た。その生成物を 4 N 塩化水素 - ジオキサン溶液で処理することにより、光学活性な表題のジアミンを得た。

【0133】

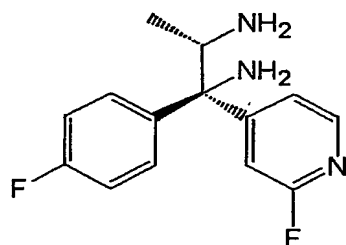
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 1.03 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.91 (4H, br s), 4.10 (1H, q, J = 6.3 Hz), 6.98 - 7.48 (6H, m), 8.12 (1H, d, J = 5.1 Hz)

参考例 2

(1*R*, 2*S*) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 1, 2 - プロパンジアミンの製造

【0134】

【化 32】



【0135】

t-ブチル N-[(1S)-2-[(R)-t-ブチルスルフィニル)イミノ]-2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-メチルエチル]カルバメイトに参考例1の方法に準じて、4-フルオロフェニルリチウムを反応させた後、酸性条件下で脱保護することにより表題のジアミンを得た。

【0136】

^1H NMR (300MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 0.98 (3H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.07 (1H, q, $J=6.4\text{ Hz}$), 6.98-7.07 (2H, m), 7.10 (1H, s), 7.24 (1H, dt, $J=5.4\text{ Hz}$, 1.7 Hz), 7.48-7.58 (2H, m), 8.11 (1H, d, $J=5.3\text{ Hz}$)

製剤例1

実施例1の化合物20.0g、乳糖417g、結晶セルロース80g及び部分アルファー化デンプン80gをV型混合機を用いて混合した後、ステアリン酸マグネシウム3.0gを加え混合した。混合末を常法に従い打錠し直径7.0mm、1錠の重量150mgの錠剤3000錠を得た。

【0137】

一錠(150mg)あたりの含有量

実施例1の化合物5.0mg

乳糖104.25mg

結晶セルロース20.0mg

部分アルファ化デンプン 2 0 . 0 m g

ステアリン酸マグネシウム 0 . 7 5 m g

製剤例 2

ヒドロキシプロピルセルロース 2 9 1 0 1 0 . 8 g 及びポリエチレングリコール 6 0 0 0 2 . 1 g を精製水 1 7 2 . 5 g に溶解した後、二酸化チタン 2 . 1 g を分散し、コーティング液を調製した。別に調製した製剤例 1 の錠剤 2 5 0 0 錠にハイコーターミニを用いてコーティング液をスプレーコーティングし、重量 1 5 5 m g のフィルムコート錠を得た。

【 0 1 3 8 】

一錠 (1 5 5 m g) あたりの含有量

製剤例 1 の錠剤 1 5 0 m g

ヒドロキシプロピルセルロース 2 9 1 0 3 . 6 m g

ポリエチレングリコール 6 0 0 0 0 . 7 m g

二酸化チタン 0 . 7 m g

【 0 1 3 9 】

【発明の効果】

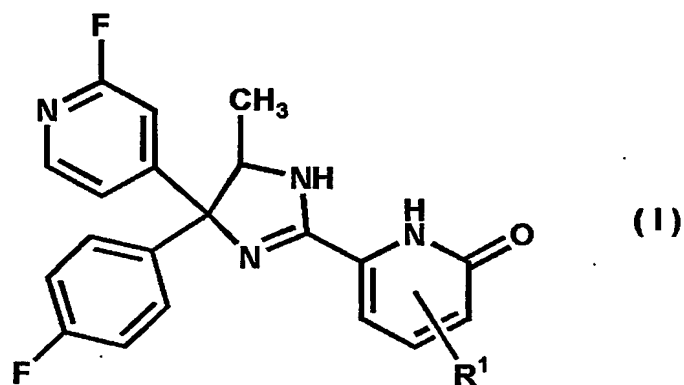
本発明の化合物は、NPY拮抗作用を有し、例えば脳内移行性又は脳脊髄液移行性等の体内動態に優れ、また、安全性も高いため、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管れん縮、動脈硬化症等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、不安、痙攣、てんかん、痴呆、痛み、アルコール依存症、薬物の断薬に伴う禁断症状、概日リズムの変調、精神分裂病（統合失調症）等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常、高コレステロール血症、高脂血症等の代謝性疾患、性及び生殖機能障害、例えば消化管運動障害等の消化器系疾患、呼吸器系疾患、炎症又は緑内障等の処置剤として有用である。

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 本発明は、一般式 (I)

【化 1】



【式中、 R^1 は水素原子、ハロゲン原子又は水酸基を意味する】で表される化合物等に関する。

【効果】

本発明の化合物は、NPYが関与する各種の疾患、例えば高血圧、腎臓病、心疾患、血管れん縮、動脈硬化症等の循環器系疾患、例えば過食症、うつ病、不安、痙攣、てんかん、痴呆、痛み、アルコール依存症、薬物の断薬に伴う禁断症状、概日リズムの変調、精神分裂病（統合失調症）等の中枢性疾患、例えば肥満症、糖尿病、ホルモン異常、高コレステロール血症、高脂血症等の代謝性疾患、性及び生殖機能障害、例えば消化管運動障害等の消化器系疾患、呼吸器系疾患、炎症又は緑内障等の処置剤として有用である。

特2002-073120

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-073120
受付番号	50200371433
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 3月18日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 3月15日
-------	-------------

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005072]

1. 変更年月日 1990年 8月 7日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号
氏 名 萬有製薬株式会社